

Eisenmenger sendromlu hastaların ilk başvuru anındaki klinik ve hemodinamik özellikleri: Tersiyer merkez deneyimi

Clinical and hemodynamic features of Eisenmenger syndrome patients at the time of first admission: a tertiary referral-center experience

Hasan Güngör, Serkan Ertugay*, Mehmet Fatih Ayık*, Emre Demir, Çağatay Engin*, Tahir Yağdı*, Mustafa Özbaran*, Yüksel Atay*, Sanem Nalbantgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ve *Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalları, İzmir-Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tersiyer bir merkeze Eisenmenger sendromu (ES) tanısı ile başvuran olgular incelenmiştir.

Yöntemler: Eisenmenger sendromu tanılı 20 olgunun verileri (ortalama yaş: 27.6±1.8 yıl, 7'si erkek) retrospektif olarak incelendi. Takibe başlandı andaki demografik özellikleri, semptomları, fizik muayene, laboratuvar ve hemodinamik bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Kompleks konjenital bozukluk ile beraber görülen ventriküler septal defekt (VSD) (n=8, %40) ile izole VSD (n=7, %35) en sık altta yatan kalp hastalığı idi. İlk başvuru anındaki 6 dakika yürüme testi (6DYT) mesafesi 347.9±33.7 metre ve %75'i NYHA fonksiyonel sınıf 3 kapasiteye sahipti. Olguların hepsinde ES tanısı kateterizasyon ile konulmuştu ve kateter ile ölçülen ortalama sistolik pulmoner arteriyel basınç değeri 112.0±6.8 mmHg idi. Solunum fonksiyon testlerinden FVC (zorlu vital kapasite), FEV₁ (zorlu ekspiratuvar hacim) ve FEV₁/FVC değerleri sırasıyla 3.1±0.4, 2.5±0.4 L ve %76.7±3.3 idi. Bütün hastalara takibe başlandığı anda metabolik test yapıldı. VO₂ max miktarı 16.7±1.0 ml/kg/dk ve VE/VC02 oranı %53.9±3.2 idi. Kan gazı analizinde ise PH ve parsiyel karbondioksit basıncı normal sınırlarda olmasına rağmen oksijen satürasyonu ve parsiyel oksijen basıncı düzeyleri düşük idi.

Sonuç: Eisenmenger sendromlu hastalarda en sık konjenital hastalık VSD'dir. Bu olgularda egzersiz kapasitesi kısıtlanmıştır ve bu kısıtlanma laboratuvar parametrelerine yansımaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 11-5*)

Anahtar kelimeler: Eisenmenger sendromu, hemodinamik parametreler, laboratuvar parametreleri

ABSTRACT

Objective: In this study, patients admitted with the diagnosis of Eisenmenger syndrome (ES) in a tertiary referral center were analyzed.

Methods: The data of 20 consecutive patients (mean age: 27.6±1.8 years, 7 male and mean follow-up time: 35.6±9.1 months) with ES were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, symptoms, physical examination, laboratory and hemodynamic parameters were analyzed at the time of first admission.

Results: The most frequent underlying heart diseases were ventricular septal defect (VSD) with complex congenital disease (n:8, 40%) and isolated VSD (n:7, 35%). 6-minute walking test distance was 347.9±33.7 meters and 15 patients (75%) had a functional capacity of NYHA Class III, at the time of admission. ES was diagnosed with catheterization in all patients and mean systolic pulmonary arterial pressure measured by catheterization was 112±6.8 mmHg. Pulmonary function tests, FVC (forced vital capacity), FEV₁ (forced expiratory volume), FEV₁/FVC values were respectively, 3.1±0.4, 2.5±0.4 L and 76.7±3.3%. Metabolic tests were performed in all patients at the first visit. Mean VO₂ max was 16.7 ±1.0 ml / kg/min and VE/VC02 rate was 53.9±3.2%. Although PH and partial pressure of carbon dioxide levels were within normal range in blood gas analysis, oxygen saturation and partial pressure of oxygen levels were low.

Conclusion: The most common underlying heart disease of ES patients is VSD. In this cases exercise capacity is restricted and this restriction is reflected in laboratory parameters. (*Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 11-5*)

Key words: Eisenmenger syndrome, hemodynamic parameters, laboratory parameters

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hasan Güngör, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir-Türkiye
Tel: +90 232 390 40 01 Faks: +90 232 390 32 87 E-posta: drgungorhasan@yahoo.com

Bu çalışmanın özeti, 21-24 Mayıs 2011 tarihlerinde Gothenburg - Sweden'da yapılan ESC Heart Failure Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Kabul Tarihi/Accepted Date: 07.07.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 04.01.2012

©Telif Hakkı 2012 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2012.003

Giriş

Erişkin yaşlara ulaşabilen konjenital kalp hastalıklı olguların yaklaşık %5-10'unda değişen derecelerde pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) geliştiği gözlenmektedir. Bu olguların yaklaşık %4-8'lik kısmında ise altta yatan konjenital hastalığın yeri ile defektin boyutuna bağlı olarak pulmoner damar yatağında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gelişerek şantın ters dönmesi sonucu Eisenmenger sendromu (ES) gelişebilmektedir (1-5). İlk olarak 1897 yılında Avusturyalı Doktor Victor Eisenmenger tarafından geniş ventriküler septal defektli (VSD) bir olguda tanımlanarak, 1958 yılında Paul Wood tarafından ES olarak isimlendirilmiştir. Birçok sistemi ilgilendiren bir hastalık olan bu sendrom, yaşam kalitesini etkilemekte ve birçok komplikasyona yol açarak mortalite ile morbidite artışına yol açmaktadır (6). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde konjenital kalp hastalıklı çocuk olguların takip ve tedavisinde geç kalınması sonucu erişkin yaşa ulaşan ve ES gelişen olgu sayısı giderek artmaktadır. ES olgularında siyanoz, kanama, tromboz, iskemi, endokardit, kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm, karaciğer ve böbrek yetmezliği görülebilmektedir (4). ES olguları ile ilk karşılaşıldığında ayrıntılı klinik değerlendirme yapıldığı zaman egzersiz toleransının sınırlı olduğu, solunum, metabolik ve laboratuvar bulguların bozuk olduğu gözlenmektedir (6). Birçok sistemin etkilendiği bu olguların özellikle tersiyer merkezlerde tedavilerinin düzenlenerek takip edilmesiyle hayat kalitesinin iyileştirilip sağ kalımın artırılabilmesi mümkündür.

Bu çalışmada merkezimizin bünyesinde bulunan kalp-akciğer nakil izlem ünitesinde izlenen ES olgularının takip başlangıç anındaki demografik, etiyolojik, klinik, laboratuvar, metabolik, solunumsal verileri ile ilgili bulgular ve deneyimlerimiz aktarılmaya çalışılmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kliniği tarafından ortaklaşa kurulan kalp-akciğer nakil izlem ünitesinde ES tanısı ile takip edilen 20 hastanın takibe başlandığı andaki verileri retrospektif tarama yöntemi ile analiz edilmiştir. Olguların hepsinin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulmuştu. Bazı olguların sağ kalp kateterizasyonu dış merkezlerde yapılarak merkezimize yönlendirilmişti. Ayrıca olguların hepsinde vazoreaktivite testi negatif bulunmuştu ve kalp-akciğer nakli programına alınmıştı. ES ön tanısı ile değerlendirmeye alınan olgularda öncelikle ayrıntılı bir klinik değerlendirme yapılarak takip dosyası hazırlandı.

Olguların demografik özellikleri, kullandıkları ilaçları, semptomları, NYHA fonksiyonel sınıfı, fizik muayene bulguları, elektrokardiyografi (EKG) bulguları ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Her olguya ayrıntılı transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. ES tanısı konulduktan sonra fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniği, göğüs hastalıkları kliniği, kardiyoloji kliniği, kalp damar cerrahisi kliniği ve pediyatrik kardiyoloji kliniği işbirliğinde ileri incelemelere geçildi. Olguların hepsine kan gazı analizi, metabo-

lik test, 6 dakika yürüme testi (6DYT), solunum fonksiyon testi yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde "SPSS 16.0 for Windows" (Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kantitatif veriler ortalama±standart hata, kalitatif değerler ise yüzde olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Eisenmenger sendromu tanısı ile takip edilen 20 olguda [ortalama yaş: 27.6±1.8 yıl, 7'si erkek ve ortalama beden kitle indeksi (BKİ) 18.9±0.7, ilk tanı yaşı 19.4±5.8 yıl] kompleks konjenital bozukluk ile beraber görülen VSD (n=8, %40) ile izole VSD (n=7, %35) en sık altta yatan kalp hastalığı idi (Tablo 1). Ayrıca bir olguda Down sendromu mevcuttu.

İlk değerlendirme sırasında hastaların hepsinde dispne şikâyeti mevcuttu ve 7 hasta ek olarak çarpıntı, 2 hasta ise hemoptizi tanımlıyordu. Fonksiyonel sınıf kapasite değerlendirmesi yapıldığında %75'i NYHA fonksiyonel sınıf 3 kapasiteye, %25'i NYHA fonksiyonel sınıf 2 kapasiteye sahipti. Fizik muayenede olguların %50'sinde siyanoz, %45'inde çomak parmak gözlemlendi. Hastaların ortalama 6DYT mesafesi 347.9±33.7 metre idi. Kullandıkları ilaçlar sorgulandığında ise 10 olguya daha önce varfarin başlandığı öğrenildi. Ayrıca 5 olgu digoksin, 1 olgu furosemid, 1 olgu beta-bloker ve 1 olgu ise asetilsalisilik asit kullanmaktaydı. Varfarin kullanan olgulardan sadece 1 tanesinde hemoptizi mevcuttu ve INR'si istenen düzeydeydi. Biyokimyasal parametrelerin analizinde ortalama hemoglobin miktarı (16.60±1.38 g/dl) ve hematokrit yüzdesinin (%49.87±3.88) artmış olduğu gözlemlendi. EKG değerlendirmesinde 2 hastanın ritmi atriyal

Tablo 1. Eisenmenger sendromlu olguların etiyolojik dağılımı

Altta yatan kalp hastalığı	Sayı	Yüzde (%)
İzole VSD	7	35
PDA	3	15
VSD+tek ventrikül+BAT	2	10
İzole sinüs venozus tip ASD	1	5
VSD+tek ventrikül+BAT+ PSVK	1	5
VSD+ASD+PSVK	1	5
ASD+Kor triatriyatım	1	5
VSD+Aort dekstrapozisyonu	1	5
VSD+Ata binen aort+koroner arter anomalisi	1	5
VSD+Fallot tetralojisi+BAT+PDA+çift çıkışlı sağ ventrikül	1	5
VSD+ASD+endokardiyal yastık defekti	1	5

Veriler yüzde ve sayı olarak sunulmuştur
ASD - atriyal septal defekt, BAT - büyük arter transpozisyonu, PDA - patent duktus arteriozus, PSVK - persistan süperiyör vena kava, VSD - ventriküler septal defekt

fibrilasyon (AF) ile uyumluydu ve olguların %85'inde sağ ventrikül hipertrofisi ile sağ dal bloğu mevcuttu. Çarpıntı şikayeti olan hastaların sadece 1 tanesinde ritim hızlı ventrikül yanıtı AF ve 1 tanesinde sinüs taşikardisi ile uyumluydu. Transtorasik ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde ise ortalama sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (sağVEF) %49.29±4.80, sistolik pulmoner arter basınç (SPAB) değeri 103.1±10.7 mmHg ve triküspit anüler sistolik ekskürsiyon (TAPSE) değeri 16.6±2.5 mm olarak bulundu. Olguların hepsinde ES tanısı kateterizasyon ile konulmuştu ve ortalama SPAB değeri 112.0±6.8 mmHg idi (Tablo 2, 3). Solunum fonksiyon testlerinden zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) ve FEV₁/FVC değerleri sırasıyla 3.1±0.4, 2.5±0.4 L ve %76.7±3.3 olarak bulundu. Bütün hastalara takibe başlandığı anda metabolik test yapıldı, VO₂ max miktarı 16.7±1.0 ml/kg/dk ve VE/VO₂ oranı %53.9±3.2 olarak bulundu. Kan gazı analizinde ise Ph ve parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) miktarı normal sınırlarda olmasına rağmen oksijen satürasyonu (SO₂) (%82.2±7.8) ile parsiyel oksijen basıncı (PO₂) (52.5±6.4 mmHg) düzeylerinin düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamız ülkemizde özelleşmiş tersiyer bir merkezden bildirilen en kapsamlı Eisenmenger sendromlu olguların analiz edildiği ilk seridir. Birçok sistemi etkileyen bu sendromun klinik ve hemodinamik görünümünü iyi bir şekilde tanıyıp, tedavi ve takibini yapmak önemlidir.

Eisenmenger sendromu gelişmesinde defektin boyu ve yeri önemlidir. Trunkus arteriyozuslu olguların tamamında ES gelişmekte, 1.5 cm'den daha geniş defekti olan VSD olgularının neredeyse yarısından fazlasında ES gelişebilmektedir. PAH tanılı konjenital kalp hastalıklı olgularda en sık altta yatan hastalık

Tablo 2. Fizik muayene, semptom ve EKG bulgularının dağılımı

Bulgular	Sayı	Yüzde (%)
Dispne	20	100
Siyanoz	10	50
Çarpıntı	7	35
Hemoptizi	2	10
Anjina	0	0
Çomak parmak	9	45
NYHA sınıf 2	5	25
NYHA sınıf 3	15	75
Sağ ventrikül hipertrofisi	17	85
Sağ dal bloğu	17	85
Sol dal bloğu	1	5
Sol ön hemiblok	4	20
Sol arka hemiblok	3	15
Atriyal fibrilasyon	2	10

Veriler yüzde ve sayı olarak verilmiştir
EKG - elektrokardiyogram, NYHA - New York Kalp Cemiyeti

VSD ve atriyal septal defekt (ASD)'dir (7, 8). Bizim serimizde izole VSD ve kompleks konjenital hastalıklarla beraber olan VSD %75 oranında gözlenmiştir.

Bu olgular değerlendirildiğinde birçok semptomla karşılaşılsa da en sık gözlenen semptom egzersiz intoleransı ve dispnedir. Olguların fonksiyonel sınıfı sorgulandığında %50'den fazlasında NYHA fonksiyonel sınıfın 3 ve üstünde olduğu gözlenmektedir. Ayrıca siyanoz, hemoptizi, göğüs ağrısı, senkop, baş ağrısı gibi semptomlarda ES olgularında sıklıkla görülmektedir (4, 9-12). Bizim olgularımızın %75'i NYHA fonksiyonel sınıf 3 kapasiteye sahipti ve hepsinde dispne yakınması mevcuttu.

Tablo 3. Laboratuvar, ekokardiyografi ve kateterizasyon bulguları

Parametreler	Veriler	Normal değerler
AST, IU/L	18.4±1.4	<35
ALT, IU/L	14.1±1.7	<35
Üre, mg/dl	29.3±2.6	10-50
Kreatinin, mg/dl	0.8±0.05	0.6-1.2
Hemoglobin, g/dl	16.6±1.4	11-16
Hematokrit, %	49.8±3.9	37-50
Trombosit, 103/µL	177.8±23.9	150-450
SolVEF, %	57.8±2.6	55-75
SPAB, mmHg	103.1±10.7	<25
SağVEF, %	49.3±4.8	55-75
TAPSE, mm	16.6±0.9	>15
PKSB, mmHg	15.0±2.2	<15
Kateter SPAB, mmHg	112.0±6.8	<25

Veriler ortalama±standart hata olarak sunulmuştur
ALT - alanin amino transferaz, AST - aspartat aminotransferaz, PKSB - pulmoner kapiller saptama basıncı, SağVEF - sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SPAB - sistolik pulmoner arter basıncı, SolVEF - sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE - triküspit anüler sistolik ekskürsiyon

Tablo 4. Kan gazı, solunum fonksiyon testleri ve metabolik test verileri

Parametreler	Veriler	Normal değerler
Ph	7.4±1.0	7.35-7.45
PO ₂ , mmHg	52.5±6.4	92-95
PCO ₂ , mmHg	33.2±2.3	35-45
SO ₂ , %	82.2±7.7	95-100
FVC, litre	3.17±0.40	Beklenen değer ≥%80
FEV ₁ , litre	2.5±0.3	Beklenen değer ≥%80
FEV ₁ /FVC, %	76.7±3.3	>%70
VO ₂ max, ml/kg/dak	16.7±1.0	>45
VE/VO ₂ , %	53.9±3.2	<34
6 dakika yürüme, metre	347.8±33.6	>500

Veriler ortalama±standart hata olarak sunulmuştur
FEV₁ - zorlu ekspiratuar volüm, FVC - zorlu vital kapasite, PCO₂ - parsiyel karbondioksit basıncı, PO₂ - parsiyel oksijen basıncı, SO₂ - oksijen satürasyonu, VE/VO₂ - oksijen için ventilatuar ekivalanı, VO₂max - maksimum oksijen uptake

Fizik muayenede en sık karşılaşılan bulgu ise santral siyanoz ve çomak parmaktır. Şantın sağdan sola dönmesiyle arteriyel oksijen düzeyinin azalmasıyla beraber siyanoz görülmektedir ve bu durum multiorgan bozukluğuna yol açmaktadır. Siyanoz miktarının artışı ile egzersiz kapasitesinin azalması arasındaki güçlü ilişki bilinmektedir (4, 13, 14).

Polisitemiden farklı olarak sadece eritrosit miktarında artma şeklinde tanımlanan sekonder eritrositoz ES olgularında sıklıkla gözlenmektedir. Kronik siyanozlu olgularda böbreklerden eritropoietin salınımının artmasıyla birlikte hemoglobün miktarı artmaktadır (15). Hemoglobün miktarının yükselmesiyle doku oksijenizasyonunu sağlayıp ve son organ hasarını önleyecek fizyolojik adaptasyon mekanizması tamamlanmaktadır (16). Ancak bu sürecin sonunda hematokrit düzeyi de arttığı için hiperviskozite sendromu gelişerek baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, parestezi, görme bozukluğu ve miyalji gözlenebilmektedir (17).

Bu olgularda elektrokardiyografik değerlendirme yapıldığında özellikle sağ ventrikül yüklenmesi ve sağ atriyal büyümeye bağlı değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu olgularda özellikle sağ dal bloğu sıklıkla gözlenebilir. Bu olgularda en sık gözlenen aritmi türü ise atriyal fibrilasyon ve atriyal flutterdir (8, 10). Bizim olgularımızın sadece ikisinde ilk değerlendirme sırasında AF mevcuttu.

Eisenmenger sendrom olgularında egzersiz kapasitesini değerlendirmek için ilk sırada yapılması önerilen ve en sık kullanılan metod 6DYT'dir. Ucuz, tekrarlanabilir ve uygulaması basit olan bu yöntem sayesinde egzersiz sırasında oksijen satürasyonundaki değişiklikler de ölçülerek hastaların prognozu ve tedaviye yanıtı konusunda çok değerli bilgilere sahip olunabilmektedir (3, 4, 12, 18-22). Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise kardiyopulmoner metabolik egzersiz testidir. 6DYT ile kıyaslandığında uygulaması zor bir işlem olsa da hastaların değerlendirme ve takibinde daha objektif veriler sağlamaktadır. Bu test sırasında özellikle zirve oksijen tüketiminin değerlendirilmesi önemlidir ve 10.4ml/dk/m²'den az zirve oksijen tüketimi olanlarda prognozun kötü olduğu bilinmektedir (12, 18-20).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısında ekokardiyografik inceleme ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografik inceleme ile şantın yeri, boyutu, yönü değerlendirilebilmekte ve sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilmektedir. Ayrıca PAH tanısı koyabilmek için gerekli olan sistolik pulmoner arter basıncı noninvaziv yöntemle hesaplanabilmektedir. PAH tanısında sağ kateterizasyon en önemli anahtar tanı metodudur. Kateterizasyon yapılarak SPAB ölçülebilmekte ve vazoreaktivite tayini yapılarak prognoz hakkında bilgi edinilebilmektedir (23, 24).

Sonuç

Eisenmenger sendromlu hastalarda altta yatan en sık konjenital hastalık VSD'dir. ES olgularında efor kapasitesi kısıtlanmıştır ve bu kısıtlanma laboratuvar parametrelerine yansımaktadır. Birçok sistemi etkileyen bu sendromun klinik ve hemodinamik görünümünü iyi bir şekilde tanıyıp, tedavi ve takibini yapmak önemlidir.

Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yazarlık katkıları: Fikir - H.G., S.N.; Tasarım/Dizayn - H.G., S.N.; Denetim - T.Y., M.Ö., Y.A.; Kaynaklar - Ç.E., M.Ö.; Malzemeler - E.D., S.E., M.F.A.; Veri toplama ve/veya işlemesi - E.D., S.E., M.F.A.; Analiz ve/veya yorum - Ç.E., Y.T.; Literatür taraması - Y.A., M.F.A.; E.D.; Yazı yazarı - H.G.; S.E.; M.F.A.; Eleştirel inceleme - S.N., Ç.E., M.Ö.

Kaynaklar

- Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 87: 38-51.
- Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease-long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037-42. [CrossRef]
- Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112: 828-35. [CrossRef]
- Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039-50. [CrossRef]
- Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Card* 2009; 53: 733-40. [CrossRef]
- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958; 2: 755-62. [CrossRef]
- Gault JH, Morrow AG, Gay WA Jr, Ross J. Atrial septal defect in patients over the age of forty years: clinical and hemodynamic studies and the effects of operation. *Circulation* 1968; 37: 261-72.
- Semizel E, Alehan D, Özer S, Serdar MA. Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 32-7.
- Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1737-42. [CrossRef]
- Cantor WJ, Harrison DA, Moussadjis JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 84: 677-81. [CrossRef]
- Somerville J. How to manage the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 1998; 63: 1-8. [CrossRef]
- Kumar RK, Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young* 2009; 19: 622-6. [CrossRef]
- Perloff JK, Latta H, Barsotti P. Pathogenesis of the glomerular abnormality in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1198-204. [CrossRef]
- Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med* 1988; 109: 406-13.
- Gidding SS, Stockman JA 3rd. Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 128-32. [CrossRef]
- Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG, Child JS, Canobbio MM, Skorton DJ. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 1986; 2: 313-5. [CrossRef]

17. Perloff JK. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. *Cardiol Clin* 1993; 11: 689-99.
18. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24. **[CrosRef]**
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
20. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52. **[CrosRef]**
21. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 48-55. **[CrosRef]**
22. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
23. Lim ZS, Vettukattil JJ. Role of echocardiography in the assessment of adolescents and adults with congenital heart disease. *Minerva Cardioangiol* 2009; 57: 389-413.
24. Landzberg MJ. Congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 243-53. **[CrosRef]**



Aziz Dostum Prof. Dr. Esmeray Acartürk emeklilik öncesi yıllarımızda
Geçmiş zaman olur ki hayali cihana değer